第 29 章　Antipsychotic agents and Lithium

I. Antipsychotic Agents

II. Lithium and other mood-stabilizing drugs

II. Lithium and other mood-stabilizing drugs

* 係 antimanic drugs ，當作 mood-stabillizing agent ，即防治 mood 不穩定病人之情緒。

※ **HISTORY**

▌於 1949 年報告，對於不正常 mood 有效，使用於 mania ，並伴隨有 mania-depressive disorders 。

- Bipolar affective (manic-depressive)disorder

  * Mania→ 有 elation(得意揚揚) ，但有意味著不安 (dysphoria) 及 hyperactivity 。

  * Depression → 悲哀的感覺，悲觀的煩腦，但有 agitation(激動) ，不眠及 anorexia(厭食) 。

※ BASIC PHARMACOLOGY OF LITHIUM

* Pharmacokinetics

A. Absorption

→ peak plasma levels in 30minutes to 2 hours.

B. Excretion

→ Virtually entirely in urine (從尿排泄).

Plasma half-life about 20 hours.

※ Pharmacodynamics

A. Effects on Electrolytes and Ion Transport:

Li 與 Na 均屬於 IA 族一價陽離子

Li 會在細胞膜 Na^+/k^+exchange pump 上取代 Na^+.

B. Effects on Neurotransmitters:

1. 減低 NE 、 DA 、之活性→解除 mania

(1) 增加 NE 之 reuptake.

(2) 防止 NE 之 release.

(3) ↑Acetylcholine synthesis. (↑Acetylcholinergic activity)

↑cholin uptake into nerve terminals. (與減輕 mania 有關)

2. 為何對 depression 有效 ?

以前認為是 DA 、 NE 之 turnover↓

目前是使 5-HT 利用↑。 (增加 5-HT 合成)

C. Effects on Second messengers:

→Lithium action on inositol phosphates.

→IP_3 (inositol-1,4,5-trisphosphate)

及 DAG(diacylglycerol)

⇒為 α-adrenergic 與 muscarinic transmission 中重要之 second messengers.

→Lithium 可抑制 normal recycling of membrane phosphoinositides 上之 enzymes.

C. Effects on Second messengers:

* **including:**

(1) conversion of IP_2 to IP_1.

(2) conversion of IP to inositol.

(IP: inositol monophosphate)

* 而使 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) depletion.

·PIP_2: membrane precursor of IP_3 and DAG.

*↓PIP_2⇒↓IP_3 、↓ DAG ⇒ effect of transmitters↓

(PIP_2- dependent pathway)

→Lithium can inhibit norepinephrine-sensitive adenylyl cyclase.

C. Effects on Second messengers:

*** including:**

(2) conversion of IP to inositol.

(IP: inositol monophosphate)

* Lithium 可降低 PI system (Phosphatidylinositol)-based signal transduction system

* PI system 的啟動牽涉到 Phospholipase C 的活化

* PI system 啟動後細胞質內鈣離子濃度上升

* PI system 啟動後造成 diacylglycerol (DAG) 的釋出

※ CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM

- Bipolar Affective Disorder

  (manic-depressive disoder)

  →Li 可用於 bipolar affective disorder 非常嚴重的情感性疾病，病人有週期性 mania 發作，且有一些 paranoid schizophrenia (好鬥，幻想) 。

1. Manic Phase

→ Bipolar disorder pt's 在躁期可以用 Lithium carbonate 治療

→溫和之 mania 可單獨使用 Lithium carbonate 治療之

→嚴重之 manic pt's 可並用 antipsychotic drugs.
因 Lithium carbonate 之 onset 慢

→嚴重之 manic pt's 若症狀緩解後
則停用 antipsychotic drugs
因 Li 與 antipsychotics 併用→ extrapyramidal syndromes↑
故只單用 Lithium carbonate 維持治療

※ *CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM*

*** Bipolar Affective Disorder (manic-depressive disoder)**

2. Depressive Phase

→Manic-depressive disorder

在鬱期可以用 Antidepressant drugs 治療。

ex.Tricyclic antidressant agents (first choice)

→ Manic episodes (偶發性燥症)

若單獨使用 Lithium carbonate 無效時，

可以併用 Carbamazepine (為 antiepileptic drugs ，具 antidepressants 作用)

* Other Ap`l)cavionó

* Adverse Effects & Complications

B. Effects on Thyroid Function

→抑制甲狀腺素的釋放， Thyroid function ↓ ，甲狀腺腫大，

出現 Hypothyroidism 之症狀，故使用鋰鹽前應作甲狀腺功能檢查。

C. Renal Adverse Effects

→Polydipsia (煩渴)， thirsty (渴)， Polyuria (頻尿)

→Nephrogenic diabetes insipidus (腎性尿崩症)

collecting tubule 功能喪失，水分無法再吸收，

(Lithium-induced diabetes insipidus)

→可使用 amiloride 阻斷 (Pot-sparing) 治療 Li-induced polyuria (多尿)

→長期使用 Lithium 會引起 :

chronic interstitial nephritis (慢性間質性腎炎)

minimal change glomerulopathy (腎小球病變)

D. Cardiac Adverse Effects

→bradycardia-tachycardia (sick sinus) syndrome

·sinus node 功能降低

→T-wave flattening (變平)

E. Use During Pregnancy

→懷孕期間腎對 lithium 之清除率會增加

故分娩前後 Lithium 之劑量需監測並調整。

E. Use During Pregnancy

→ New-borns

* Lithium 會借由哺乳由母體中進入幼兒體內 (血清之 1/3-1/2)

* 症狀 :

lethargy (嗜睡) 、 cyanosis (發紺) 、 poor suck (吸吮)

Moro reflexes (舊結核菌素皮膚測試引起之蒼白或紅色丘疹)

perhaps hepatomegaly (肝腫大)

→懷孕婦女禁用，會造成新生兒先天性心臟之異常，尤其是

Ebstein’s anomaly (Ebstein 氏異常；三尖瓣畸形，並伴隨有心

房中隔缺陷) 。

→美國 FDA 於 2011 年公告：懷孕婦女使用抗精神藥，新生兒可能有不正

常肌肉活動、顫抖、想睡、嚴重呼吸困難及進食困難之警語

F. Miscellaneous Adverse Effects

→ transient acneiform eruptions (短暫性座瘡疹)

→ folliculitis (毛囊炎)

→ leukocytosis (白血球增多)

→ men ：性功能障礙

→ 體重增加

* Overdoses

A. Overdose 中毒症狀之特性

*** symptoms:**

(1) 先有 nausea (噁心)， vomiting (嘔吐)， abdominal pain (腹痛)，profuse diarrhea (大量腹瀉)， ataxia (運動失調)

(2) 再嚴重的 case 有 mental confusion， hyperreflexia (反射過度)，tremor， convulsion 。

B. 治療 Li 中毒：

用 sodium bicarbonate IV. 或 peritoneal dialysis, hemodialysis.

※ *CARBAMAZEPINE (Tegretol)*

→Anticonvulsant

1. 主要用於急性燥症之治療與一般預防性之治療。

◎alone or combination with Li.

2. Mode of Action:

◎ unclear

◎可能與降低大腦對偶發之情緒擺動（變化）之敏感度有關。

◎亦可能與其 anticonvulsant effect 有關。

3. Dosage:

◎起始劑量：200mg twice daily (視需要可酌量增加).

◎維持劑量：800-1200 mg/d.

◎血中濃度維持於 3-14 mg/L.

VALPROIC ACID & CLONAZEPAM

→**Anticonvulsant**

→**Treatment bipolar disorder.**

1. Valproic acid (sodium valproate ： Depakene)

◎ 治療時可單獨使用或併用鋰鹽。

◎可用來預防復發。 dosage:100 mg 每天 3-4 次

◎當 Li 血中濃度 1.4~1.6 mEq/L 開始有 motor activity 、 aphasia (失語症) 、 mental confusion ， social withdrawal ，

應停止使用 Li ，開始使用 Valproic acid

◎Valproic acid 抗癲癇使用在 2 歲以下嬰兒容易發生肝臟毒性，

一般在使用後的 4 個月內會發生。

VALPROIC ACID & CLONAZEPAM

2. Clonazepam (Klonopin)

◎ dosage ： 0.5-20 mg/day

§ other drugs

- **Lamotrigine**

主要用於 depression 並伴隨有 bipolar disorder 期之 manic phase 。